



**Stratégie thérapeutique après échec de première
allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les
enfants atteints de leucémie aiguë: une étude de la
Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie
Cellulaire (SFGM-TC)**

Clémence Roux

► **To cite this version:**

Clémence Roux. Stratégie thérapeutique après échec de première allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les enfants atteints de leucémie aiguë: une étude de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01361083

HAL Id: dumas-01361083

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01361083>

Submitted on 6 Sep 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Thèse d'exercice de Médecine

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Clémence ROUX

Née le 14 Octobre 1986 à Aix en Provence

Spécialité : HEMATOLOGIE MALADIES DU SANG

**Stratégie Thérapeutique après Echec de Première Allogreffe de Cellules Souches
Hématopoïétiques chez les Enfants atteints de Leucémie Aigüe : une étude de la
Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)**

SOUTENUE ET PRESENTEE PUBLIQUEMENT

A NICE LE 28 JUIN 2016

Devant le JURY composé de :

Monsieur le Professeur Antoine THYSS

Président du jury

Monsieur le Professeur Pierre Simon ROHRLICH

Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Nicolas FAKHRY

Assesseur

Monsieur le Professeur Gérard MICHEL

Assesseur

Madame le Professeur Sophie RAYNAUD

Assesseur

Madame le Docteur Nathalie MONTAGNE

Assesseur

UNIVERSITE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE

Thèse d'exercice de Médecine

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Clémence ROUX

Née le 14 Octobre 1986 à Aix en Provence

Spécialité : HEMATOLOGIE MALADIES DU SANG

**Stratégie Thérapeutique après Echec de Première Allogreffe de Cellules Souches
Hématopoïétiques chez les Enfants atteints de Leucémie Aigüe : une étude de la
Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)**

SOUTENUE ET PRESENTÉE PUBLIQUEMENT

A NICE LE 28 JUIN 2016

Devant le JURY composé de :

Monsieur le Professeur Antoine THYSS

Président du jury

Monsieur le Professeur Pierre Simon ROHRLICH

Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Nicolas FAKHRY

Assesseur

Monsieur le Professeur Gérard MICHEL

Assesseur

Madame le Professeur Sophie RAYNAUD

Assesseur

Madame le Docteur Nathalie MONTAGNE

Assesseur



UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er septembre 2015** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

M. BAQUÉ Patrick

Vice-Doyen

M. BOILEAU Pascal

Assesseurs

M. ESNAULT Vincent
M. CARLES Michel
Mme BREUIL Véronique
M. MARTY Pierre

Conservateur de la bibliothèque

Mme DE LEMOS Annelyse

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel
M. BATT Michel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CAMOUS Jean-Pierre
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
M. DARCOURT Guy
M. DELLAMONICA Pierre
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DOLISI Claude
M. FRANCO Alain
M. FREYCHET Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. HARTER Michel
M. INGLESAKIS Jean-André
M. LALANNE Claude-Michel

M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE BAS Pierre
M. LE FICHOUX Yves
Mme LEBRETON Elisabeth
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. OLLIER Amédée
M. ORTONNE Jean-Paul
M. SAUTRON Jean Baptiste
M. SCHNEIDER Maurice
M. SERRES Jean-Jacques
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
 M. BASTERIS Bernard
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
 Mme DONZEAU Michèle
 M. EMILIOZZI Roméo
 M. FRANKEN Philippe
 M. GASTAUD Marcel
 M. GIRARD-PIPAU Fernand
 M. GIUDICELLI Jean
 M. MAGNÉ Jacques
 Mme MEMRAN Nadine
 M. MENGUAL Raymond
 M. POIRÉE Jean-Claude
 Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	M.ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé (46.01)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE (suite)

M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, et Maladies Métabolique(54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais
Mme ROSE Patricia Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M	COYNE John	Anatomie et Cytologie (42.03)
M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	PACZESNY Sophie	Hématologie (47.01)
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale
M.	DARMON David	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

Remerciements

Aux Membres du Jury :

A Monsieur Le Professeur Antoine THYSS, Président du Jury :

Merci pour votre confiance, vos conseils pour toujours aller plus loin, et me pousser plus haut... Vous êtes un homme très respectable, la prestance à l'état pur. Votre sens clinique inégalable, votre expérience et votre respect envers les étudiants font de vous un très grand Professeur. Je suis très fière d'avoir pu travailler à vos côtés.

A Monsieur Le Professeur Pierre Simon ROHRLICH, Directeur de Thèse :

Un beau DUO pour ce travail. Vous m'avez permis de connaître le monde de la Greffe. Un monde à part ! Merci de m'avoir accompagnée dans ce travail. Je vous remercie pour votre constante disponibilité, votre patience, votre sérieux. J'ai beaucoup apprécié travailler à vos côtés. Merci pour votre savoir.

A Monsieur le Professeur Nicolas FAKHRY:

En 2 mots : l'Excellence en Silence ! **Vous le savez les mots ne seront jamais assez Beaux pour vous dire combien je vous remercie.** Merci pour votre réelle ambition, vos capacités hors pair et votre sens du « qui ne tente rien n'a rien ». En vous occupant de mon papa vous avez forcément contribué à ma réussite. Et si je suis là où je suis aujourd'hui, sachez que c'est en partie grâce à vous. Merci de m'avoir permis de garder confiance en la Médecine, d'avoir toujours voulu avancer plus loin, et de me lever le matin en me disant que OUI, je fais le plus beau métier du monde !

A Monsieur le Professeur Gérard MICHEL :

Quel homme, quelle prestance ! Merci de m'avoir toujours soutenue, d'avoir été présent dans les congrès et de m'avoir écoutée... Je suis très fière d'avoir été votre élève. J'ai aimé quand vous m'aviez dit : mieux que Johnny Halliday car j'avais 2 communications orales à la même session. Merci d'avoir toujours su me féliciter ! Et cette rivière de Diamant... elle vous a bien fait rire ! Un vrai meneur d'équipe, une belle présence dans votre service ! Bravo.

A Madame le Professeur Sophie RAYNAUD :

Quelle femme, tu as su mener ton équipe, ta barque. Tu peux être fière de ce que tu as construit... Reçois toute mon admiration. Merci également pour ta bonne humeur, mais aussi pour ton partage de connaissances dans ton domaine complexe.

A Madame le Docteur Nathalie MONTAGNE :

Ma petite Natou, mon premier semestre d'interne avec toi ! J'ai l'impression que c'était hier, le jour où je traversais avec ma blouse blanche ce pavillon Riou ! Quelle joie d'avoir travaillé avec toi, et ce séjour en Camargue pour les séminaires ! Nous nous étions régalingées ! Merci de m'avoir fait confiance, de m'avoir toujours soutenue et mise en avant. Tu es une femme Formidable.

A tous les autres Médecins que j'ai eu le plaisir de rencontrer pendant mes années d'Internat :

Docteur Faezeh Legrand : Ma petite Faezeh, ma gentille Faezeh. Je pense que c'est toi qui m'as fait aimer et m'a donné cette véritable passion de la Greffe ! Je me rappellerai toujours de mon deuxième semestre d'Hématologie, quand tu es arrivée ! Quelle joie de travailler avec toi ! Toujours présente, une vraie petite Maman, je t'admire.

Docteur Laurence Legros : Merci pour ton enseignement, pour ta pédagogie et ton accompagnement. Je n'oublierai jamais mon premier article dans BLOOD, qui était bien sûr grâce à toi !

Au Docteur Henri Vinti : Ah ce Monsieur Vinti ! Vous allez me manquer ! Vous êtes unique, une entité ! J'ai toujours apprécié les gens qui se démarquaient, vous êtes l'exemple même que l'on peut allier une belle qualité de Clinicien et sa passion pour la Musique. J'ai aimé venir vous écouter à vos concerts. Je n'oublierai jamais mon Guy Lux du 3^{ième} comme vous dites. Promis je viendrai vous emmener des calissons de Béchar !!

Pr Nicolas Mounier : Le scientifique à l'état pur ! Que j'aimais vos visites du mardi et du vendredi au 3^{ième} ! C'était carré, clair, net et précis ! On savait où on allait ! Merci pour vos cours sur le Lymphome, un véritable Lymphoman !

Docteur JM Karsenti : JMK de ton surnom, l'exemple même du calme et de l'efficacité. La star de L'HDJ! Merci d'avoir été présent, et d'être venu m'écouter dans les congrès.

Docteur Lionel Mannone : Bon toi tu faisais la sieste par contre quand je parlais aux congrès... Mais je trouve que tu es un homme formidable, un puit de sciences, une culture générale hors normes. Tu as un humour, certes particulier, mais attachant... Une fragilité à toute épreuve.

Professeur Jill-Patrice Cassuto : Le fondateur de l'Hématologie Niçoise ! Recevez tout mon respect. Vous avez une fille très précieuse...

Docteur Lauris Gastaud : Mon petit Lauris ! Et ses merveilles d'enfants ! Merci pour la totale confiance que tu m'as toujours accordée. Merci pour ses prélèvements de moelle avant que j'aille au labo que tu me laissais, avec toujours un petit mot ! Merci pour ce staff du jeudi matin, merci pour ces moments où tu m'as écoutée... Je saurai m'en souvenir...

Professeur Frederic Peyrade : Ce Fred ! Un véritable médecin qui sait allier médecine, sérieux et humour ! J'apprécie ta façon de parler aux patients avec une telle simplicité, cette façon de tout rendre facile. Et le fait que tu ne m'ai jamais lâchée...

Docteur Regis Kaphan : Ah ce Régis ! J'ai tellement aimé ce premier semestre avec toi aux Broussailles... Ce pavillon Riou !! Tu me faisais rire, avec ton arrivée pas très matinale et tes cours de piano !! Mais tu ne comptais jamais tes heures, tu étais un véritable pédagogue ! Je me souviens de ce jour où j'étais de garde aux urgences où tu t'étais blessé l'épaule et tu étais devenu mon patient !!

Docteur Annick Boscagli : Une vraie petite Maman ! Un bonheur de faire la visite avec toi ! Quelle douceur, quelle tendresse pour les patients et pour nous.

Docteur Anne Deville : Tu peux être fière de la belle unité que tu as fondée !! Tu es la Pierre angulaire du service d'Oncologie-Hématologie pédiatrie, et ça, il ne faut pas l'oublier !

Docteur Christine Soler : Ma Cricri, merci pour tes supers cours d'onco-pédiatrie, pour ta présence inconditionnelle dans le service et ta confiance ! Tu as peut-être raison, il faut me donner beaucoup de travail !!

Docteur Maryline Poirée : Merci pour ces visites toujours carrées et efficaces. Une belle rigueur très respectable.

Docteur Fabrice Monpoux : Merci de m'avoir fait confiance, vous m'avez toujours considérée et permis d'avancer. Ce que j'ai pu être fière quand vous m'aviez confié vos petitous quand vous partiez en vacances !

A toute l'équipe du labo d'Hématologie de Pasteur : Isabelle, Corinne et Danielle : Merci pour votre patience devant le microscope !

Professeur Hervé Chambost : Merci pour votre patience, et votre pédagogie dans ce monde de l'Hémostase ! Quel respect quand vous me demandiez de voir les enfants en consultation... J'en étais tellement flattée !

A toute l'équipe d'hématologie pédiatrie de la Timone : Une équipe exceptionnelle : Mr Michel peut être fier de vous !!

A Ma famille :

A mes parents : Sans qui je ne serai rien (ça c'est comme $1+1 = 2$, c'est une évidence, mais il faut en prendre conscience...). Merci de m'avoir donné la vie et de m'avoir permis d'être ce que je suis aujourd'hui. Je vous dédie cette thèse.

A ma Mère : Maman, à qui je dois un respect énorme... Tu le sais ces dernières années m'ont fait comprendre que tu étais une force de la nature, jamais tu n'as faiblit, jamais n'a pleuré devant lui... Tu es la plus forte des femmes que je connaisse. Tu es une maman douce attentionnée, et tes câlins me manquent parfois....(et la chanson que tu me chantais : « ma jolie grande princesse, mon petit poussin des bois... »). Quand je souffre tu souffres avec moi, quand je suis heureuse, tu l'es aussi. Mais quand j'ai la folie des grandeurs, tu me ramènes sans me faire mal. Je t'aime maman.

A mon Père : Mon Papounet, mon guerrier, mon héros, tu t'es bien battu... Tu le sais à mes yeux tu es un exemple. J'aime ta fierté dans tes yeux quand tu parles de ta fille qui est interne en Hématologie... Tu as raison, tes études au lycée Nord t'ont permis de nous dire que quand on est bon on est bon... ! Quand j'écris cette thèse j'écoute ta chanson favorite... C'est une maison bleue adossée à la colline... je ne m'en lasserai jamais. Souviens toi Papa, chante la vie chante, comme si plus rien n'avait d'importance (sur une terrasse aux Chardons Bleus on aimait la chanter celle la !!). Tu es un homme Exceptionnel. Je t'aime Papa.

A mon Frère : Mon Bastou, je t'aime tellement...Tu es à la fois mon petit frère, ma petite tête blonde avec son petit Boudail dans les bras... Tu es aussi mon grand frère, mon ange gardien, mon repère de la vie. Même si ta sœur la testasse tête de mule a parfois râlé, elle savait que c'était pour son bien. Elle te doit beaucoup... Je t'aime. Je te souhaite tout le bonheur du monde... Je remercie aussi ma Juju qui semble t'amener beaucoup de bonheur et d'équilibre dans ta vie...

Je remercie aussi un être cher à mes yeux qu'il serait impossible d'oublier :

Cyssou : mon Tchounou, mon Raieb, l'homme le plus formidable que j'ai pu rencontrer... J'ai passé des années exceptionnelles à tes côtés, tu étais un homme qui me ramenait toujours à la raison, à l'équilibre, tu m'as appris à être ordonnée et organisée... Si je devais résumer la plus belle de tes qualités serait la Fiabilité... Tu as toujours été présent pour moi. Je me souviendrai toujours de ce départ un matin d'été où nous devions aller faire du bateau, et que l'on a du vite partir à Serre Che...tu as tout lâché et m'a emmené le voir, tu as posé toutes tes vacances sur le pas pour rester auprès de moi, me soutenir auprès de lui... **Tu es toujours présent encore chaque jour pour moi...** La vie a pu nous éloigner, nous rapprocher puis nous éloigner, je n'en pense pas moins...

A ma Mamie : Quesque j'aurai aimé avoir une maîtresse comme toi !!! La vie à l'école a du être tellement belle pour les élèves qui t'ont côtoyée... Tu es ma mamie, je me souviendrai toujours des soirées à regarder la télé, à manger pizza, frites, mystère ! Et après ton fameux placard plein de trésors... ce que l'on a pu rigoler à faire les « fufous » avec Bastou quand tu nous gardais !! Je suis très fière d'avoir une mamie comme toi...Tu es extraordinaire.

A mon Papi : Quel Papi génial tu peux être ! Tu as toujours été l'homme aux petits soins pour mamie, un exemple. Je te dois beaucoup de respect mon papi... Ces petites musiques que tu me mettais dans la voiture... Ces histoires que tu me racontais... et cette bonne pizza que tu me faisais... Je me souviendrai toujours du jour où tu m'a ramené à la Montée des Genêts, il y a 6 ans pour que je révise mon internat : tu m'as demandé, les larmes aux yeux, ce que je pensais de ton Fils... quelle émotion...

A ma Tante Cricri et à Olivier : Vous me manquez, je vous aime tant. Ma Cricri, garde toujours ce sourire, cette joie de vivre quoi qu'il arrive. Tu es une femme formidable. A mon oncle, merci d'avoir été présent ces dernières années...

A Popo et Loulou : Mes cousins adorés pour toujours, je vous aime. Que de beaux moments passés avec vous. J'aimerais vous voir plus souvent. Vous me manquez.

A mon tonton Fifi : Garde toujours ton humour et tes réflexions. Mais je sais que : « qui aime bien, châtie bien ». Je t'adore. Je me souviendrai toujours du jour où la ptite Clem a osé te lancer des cailloux sur ton Audi ... elle était un peu folle !!

A Daddy et Mamie : A Mamie, tu es effectivement une femme téméraire avec une santé d'acier. J'aime ta belle façon de te battre. Tu mérites actuellement toute mon admiration ma mamie. A Daddy, je n'oublierai jamais tes compliments, ton Au Revoir du haut de la terrasse avenue Maryse Bastié l'été dernier....

A Philippe et Anne, à mes cousines parisiennes Laura et Alice : vous me manquez.

A Michel et Chantal : J'aime voir mes parents heureux à vos côtés, je vous admire.

A Elodie et Lucas : Mes cousins, mes amis vous me manquez.

A Cedric, Natacha et Anthony : Quelle joie de vous avoir auprès de moi, une belle famille vous avez pu construire et vous pouvez être fiers.

A Tatie Gisèle et Parrain : Que j'aimais venir faire les repas aux Collets, à l'Argentière. Je vous aime fort.

A Agnès et sa petite famille : Je suis très touchée de votre présence.

A mon arrière Grand-Père, à Pépé : « Nous sommes natifs de la grande Gargouille, Briançon nous a vu grandir, nous aimons boire, nous aimons rire et nous saouler toute la nuit ». Je ne t'oublierai jamais...

A mes amis médecins et mes co-internes que j'ai pu croiser au cours de mon internat ou pendant mes études :

Alexandra : Un exemple, une fille brillante, je t'admire.

Angélique : comme tu m'as dit, on ne se connaît pas depuis longtemps, mais si on faisait un typage HLA (parole de greffeuse !!), la compatibilité serait je pense de 100 % !

Anna : Quelle maman adorée. Tu es une magnifique personne, je t'admire.

Hannah : Un super semestre ensemble au B4 ! Et cette revue où tu m'as demandé de jouer la Blonde ! Quelle rigolade !!

Audrey G : Quels bons moments passés à Barcelone !! Tu as raison, on n'est pas des filles très compliquées !

Arnaud : La fierté de mes Parent chez Péron...mon ami, mon confident, j'aimerais te voir plus souvent.

Fred : Mon Fred, ce chirurgien, cette Méhari (beaucoup plus originale qu'une Porsche !). Toujours à l'écoute, toujours là quand j'ai besoin. Un être attentionné.

Benji et Tibo : Vous m'avez lâchement quittée en Hématologie, ça m'a énervée ! Mais que vous soyez épanouis dans votre spécialité est le plus important à mes yeux. A très bientôt sur les pistes d'Auron pour danser sur Tic Tic Tac, parler l'espagnol et Lou Souleu !!!

Camillou : Ma première co-interne, ma chérie, je t'adore. Une vraie amitié entre nous, je suis heureuse de te connaître.

Cricri : Ma Cricri, ma sportive : tu peux être réellement fière de ce que tu as accomplie ces derniers temps. Une vraie bosseuse, tu t'es lancé dans ce beau réseau du CAPS, tu n'as peur de rien, continue à foncer dans ta vie.

Ophélie : Vive ta simplicité, ta générosité et ta franchise !! J'en profite comme promis pour souhaiter un Excellent Anniversaire à une fille au Top du Top.

Caro B : Sache que tu es pour moi carrée, brillante et fiable, tout ce que j'aime !!

Caro R : Ma chérie, ma petite Fofolle ! Qu'est ce qu'on a rigolé entre le PAM PAM et le Sofitel avec Richard... Et promis un jour tu retrouveras Mravec les chats... !!! Je t'adore.

Marion, Sabine, Adriana : Mes petites Internes Marseillaises, que de beaux moments partagés ensemble.

Ced Etienne : Je me souviens de nos ptits week-end a carry, réunis tous les 4, c'était bien !

Cyril P : Ce premier semestre au CAL...quelle rigolade !

Juliette : Ma co-interne au 3 ième ! Et ces macarons que tu m'as appris à faire ! Une vraie Doctoresse pro de la cuisine ! Tu es une force de la nature, je suis heureuse pour ta nouvelle vie...

A Victoria : Une fille tellement cool et SO... Spécial ! J'ai adoré bosser avec toi le semestre dernier ! J'ai eu de la chance que tu veuilles bien parler à la Princesse !!

Steph bernardin : Un super semestre à l'UP ! Tu as bien avancé depuis, à tous niveau et tu peux être très fière de toi !

Sonia et laura : Vive la danse de la revue !

Karine : Merci pour ces supers avis infectieux... !

Et le meilleur pour la fin :

Ma Clemsou, Ma Charlée, Ma Claire, Ma Lolo : Nous étions les 5 filles inséparables pendant nos années de médecine !! Même si notre spécialité nous a séparées, je ne dirai qu'un mot : vous êtes INDISPENSABLES pour moi. Je vous aime fort.

A mes co-internes d'Hématologie :

Thomas Pag : Mon TOTO, tu as raison dans la vie il faut se démarquer... au moins les gens se rappellent de nous !! Ta machine, ton Hello Kitty a adoré travailler avec toi.

Valentine : Ma co-interne d'hémato, mon amie, que de soirées à parler de nos familles et refaire le monde ! Je te souhaite tout le bonheur du monde avec Thomas.

Anne : Ma petite chouquette, ma jeune interne, ma petite susceptible ... tu es géniale.

Clémence M : Tu vas voir le monde de l'Hématologie est une merveille. Je te laisse la relève des Clémences !!

Thomas C : Mon CCA à l'UP. Ces mots résument ton ambition : « Le meilleur moyen de prévoir le futur, c'est de le créer ».

Les êtres qui me sont chers :

Julie : Merci de m'avoir toujours soutenue... N'oublie pas ma cadre préférée : on est des enfants de cœurs !!!

A Marie-Claude : Merci pour ta réassurance ! Tu es une cadre d'enfer ! Et cette playa...on en parle ???!

Heloise L : Vive ce premier semestre avec toi aux Broussailles ! Merci pour tes gentils messages postés à chaque fois : ça me fait toujours chaud au cœur !

Les Délégués : Que j'aime quand vous venez me voir, vous me permettez de faire une petite pause dans cette journée : **Ma Dali, ma Valérie, ma Sandrine, Jean-Noel, Julien, Viviane, Delphine, Virginie, Véronique...**et tous les autres. **Marie** : Merci ma prestataire pour ton aide ...

A notre Pascale de l'internat : ça c'est de la Secrétaire !

A Denis M : Dark Vador ... tout le mérite pour toi.. Un être exceptionnel, allez on avance !!

A Karine et Mariléa : Karine vous pouvez être fière de votre petitoune Mariléa. La première enfant que j'ai vu en hémato-pédiatrie ! Cette chenille qu'elle m'avait donnée dès qu'elle m'avait vue et que je garde très précieusement... Je suis fière de votre chemin accompli ensemble ! Je ne vous oublierai jamais.

A tous mes amis rencontrés pendant mes études à Marseille : A Julito, A Philippe, à Jaafar, à Anis, à Nono, à Régis, à Steph, Mélina, Justinou...

A tous mes copains de Serre Che : Malo, Gaspou, Sylvie, Bacardi, Laura et Cléo, Panoff, Arthur, Nico, Rémi, Maylis... Je me souviens tellement de ces soirées quand nous étions petits à sonner chez les voisins et partir en courant... On avait même rencontré des gens accueillant, nos parents s'en inquiétaient d'ailleurs... Et ces soirées improvisées dans les Schtroumpfs !!! Et l'adolescence arrivant, ces moments à se faire les plus belles soirées au Club Med de Serre Che. On avait même réussi à faire tous les Réveillons du nouvel An en passant par les pistes de ski !! C'était tellement bon !

A Lyes : une épreuve vécue tous les 2, la vie nous a sauvés, elle a décidé de nous donner « une seconde chance » alors oui je peux dire haut et fort : **la vie est belle !!!!**

Nico S : Choune de ton surnom ! Et la prof de Math qui avait convoqué ma mère car je rigolais trop avec toi... Dire qu'elle voulait nous séparer ! Même pas en rêve !

Fred Juanita : I know I'm very special... Merci pour ces leçons sur Hippocrate et ton respect pour la médecine. Namio renga kyo... j'essaierai de m'en souvenir, promis !

A Seb : Une belle rencontre... Une même façon d'aborder la vie. Merci pour ces moments passés à Genève. La Gamine a bien rigolé avec le Petit...

Aux parents de Cyssou : Vous pouvez être fiers de votre fils... vraiment...

Karim T : Merci pour toutes ces stats ! Et cette rapidité à chaque fois que l'on te l'a demandé !

A toute l'équipe de la SFGM-TC : Je suis très heureuse d'avoir travaillé avec vous. Merci pour votre confiance, vive le monde des greffeurs !

A Toute l'équipe d'Hématologie de l'Archet:

A nos supers infirmières, aides-soignants, ASH et secrétaires. Merci pour votre bonne humeur et votre gentillesse, vous êtes un peu nos mamans !

A toute l'équipe Du CNRS :

A Matthieu Rouleau, mon directeur de Master 2, de Thèse de Sciences. Travailler à tes côtés a toujours été un bonheur. Quel homme patient, intelligent, à l'écoute et toujours aux petits soins pour moi. Tu m'a fait découvrir le monde de la Science et je t'en remercie. A Claudine, la meneuse ! A Abdel, Lidia, Nourhène, Agathe, Jonathan, Gaëlle et toute l'équipe !

A toute l'équipe de l'U2T de l'IPC :

Quel bonheur de travailler dans ce service. Depuis le mois de mai, vous me voyez heureuse, pleine d'enthousiasme et comblée. Merci de m'avoir accueillie, le service est extra ! Et quelle joie de réentendre les gens travailler avec cet accent Marseillais qui m'est si cher...Marseille, c'est la plus BELLE ville du monde !

Fais de ta vie un rêve et de ton rêve une réalité...
(Antoine de Saint Exupéry)

A mes parents...

Table des matières

I) Introduction

1. Epidémiologie	27
2. Etiologies.....	28
3. Physiopathologie.....	29
4. Clinique.....	30
5. Traitement	32
6. Rationnel	34
7. Bibliographie.....	35

II) Etude réalisée

Résumé en Français.....	37
Etude réalisée.....	40
Abstract.....	44
Introduction.....	45
Materials and methods.....	45
Results.....	47
Discussion and Conclusion.....	50
References.....	53
Figures and tables.....	57

III) Serment d'Hippocrate.....66

I) Introduction

1. Epidémiologie

Les Leucémies représentent le premier Cancer de l'enfant, avec 450 à 500 nouveaux cas par an en France. Pour les enfants d'âge inférieur à 15 ans, l'incidence annuelle des cancers est de 1700 cas par an. Les leucémies aiguës sont les plus fréquentes et représentent 29 % des cas, avant les tumeurs cérébrales (23 %) et les lymphomes (12 %). Les progrès de la recherche permettent aujourd'hui d'atteindre un taux de guérison supérieur à 80%, contre 30 % il y a 30 ans. Avec 400 cas nouveaux par an, la Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL) est la plus fréquente, loin devant les 70 cas par an de Leucémie Aiguë Myéloblastique (LAM). Plus de 80% sont des LAL de la lignée B. On note une prédominance masculine, elles touchent très rarement les enfants de moins d'un an (moins de 2% des cas), et ont un pic d'incidence entre 2 et 5 ans dans tous les pays industrialisés. Si les formes chroniques dominent chez l'adulte, 90 % des leucémies de l'enfant sont des formes aiguës (1).

2. Etiologies

Il est très délicat de corréler rigoureusement une maladie leucémique avec un facteur de risque spécifique. Cependant, certains facteurs sont identifiés : ils sont essentiellement d'ordre génétique.

a) Facteurs Génétiques

Le chromosome Philadelphie retrouvé chez les patients atteints de leucémie aigue Phi+ est l'exemple typique de l'influence d'une anomalie génétique sur la survenue d'une leucémie. D'autres anomalies chromosomiques sont également associées à certaines leucémies. Ainsi, la trisomie 21 et les altérations du génome caractérisant diverses maladies rares (Li-Frauméni, neurofibromatoses, ataxie-télangiectasie, Fanconi) augmentent le risque de leucémie. Il existe également des cas familiaux de leucémie, avec ou sans facteur génétique identifié.

b) Les facteurs de risque environnementaux

L'exposition externe aux rayonnements ionisants est établie et le risque reste plus important pour les expositions reçues pendant l'enfance (UNSCEAR, 2000). D'autres facteurs de risque environnementaux sont suspectés : l'exposition aux champs électromagnétiques à extrêmement basse fréquence, au radon, aux pesticides. Enfin les expositions professionnelles parentales au benzène, aux hydrocarbures polycycliques (HAP), la pollution atmosphérique générée par le trafic automobile sont suspectées.

c) Radiothérapie, Chimiothérapie par Alkylants et Nitroso-urées

Avec l'utilisation de la radiothérapie et des chimiothérapies notamment des inhibiteurs de topoisomérase II et des alkylants, le risque de leucémie secondaire et de myelodysplasie s'est nettement accru. Mais ceci concerne bien plus les hémopathies de l'adulte, nous ne rentrerons donc pas dans les détails.

d) Les facteurs infectieux

Certaines associations entre virus et leucémies secondaires sont décrites. A noter notamment :

- EBV et Burkitt
- HTLV1 et lymphome lymphoblastique

e) Les leucémies secondaires

Secondaires aux syndromes myélodysplasiques et aux syndromes myéloprolifératifs. Mais encore une fois, ceci concerne bien plus les hémopathies de l'adulte.

En conclusion...

On connaît encore mal les causes des leucémies, l'analyse génomique des cellules leucémiques est déterminante pour voir quelle voie métabolique est touchée, et par quelle anomalie. Mais il faut souvent plusieurs de ces événements anormaux, fusions de gènes, délétions, mutations, répétitions... pour aboutir à des cellules leucémiques (2-3).

3. Physiopathologie

La leucémie aigue est une prolifération maligne clonale à point de départ médullaire de progéniteurs lymphoïdes ou myéloïdes immatures et bloqués à un stade précoce de leur différenciation (blastes) (cf. figure 1). Parmi les leucémies aiguës, on différencie :

- a) Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) qui touchent la lignée lymphocytaire.
- b) Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) qui affectent les autres précurseurs.

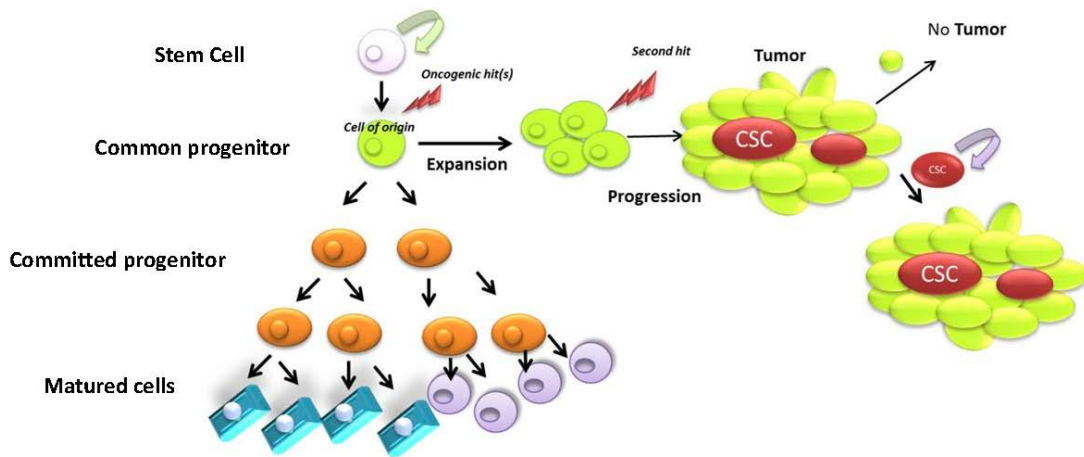


Figure 1 : Cell origin and evolution of a cancer stem cell (modified from Visvader, 2011)

4. Clinique

Aucun signe avant-coureur...

« Diagnostiquer une leucémie, c'est pour une famille un coup de tonnerre dans un ciel serein : l'enfant, sans antécédents particuliers et qui jusque-là allait très bien, tombe soudain malade sans aucun signe avant-coureur » (Pr André Baruchel Paris).

Les signes cliniques traduisent soit l'insuffisance médullaire et/ou un syndrome tumoral (cf. tableau 1).

a) *L'insuffisance médullaire peut entraîner :*

Une anémie : pâleur, asthénie, amaigrissement, altération de l'état général.

Une neutropénie : fragilité vis-à-vis des infections : angines traînantes, fièvre inexpliquée...

Une thrombopénie : hémorragies, épistaxis, pétéchies, purpura, ecchymoses etc...

b) *Le syndrome tumoral avec infiltration des organes par les cellules leucémiques :*

Une hypertrophie des organes hématopoïétiques :

-Adénopathies

-Hépto-splénomégalie

Des atteintes spécifiques :

- Une atteinte cutanée : leucémides

- Une atteinte neuro-méningée: anesthésie de la houppe du menton.

- Des adénopathies médiastinales

- Une hypertrophie gingivale

Tableau 1. Données au diagnostic chez 1 395 enfants et adolescents	
Sexe masculin (%)	55,8
Âge :	
- valeur médiane	5,1 ans
- valeur moyenne	6,6 ans
- < 1 an ⁽¹⁾	N = 46 (3,2 %)
- ≥ 15 ans ⁽²⁾	N = 77 (5,7 %)
Adénopathies (≥ 3 cm)	8 %
Hépatomégalie (débord > 6 cm)	14,5 %
Splénomégalie (débord > 6 cm)	20 %
Masse médiastinale ⁽³⁾	10 %
Patients classés SNC+ ⁽⁴⁾	3 %
Leucocytose :	
- valeur médiane (10 ⁹ /L)	12
- valeur moyenne (10 ⁹ /L)	57
- enfants avec leucocytose > 100.10 ⁹ /L	14 %
- enfants SANS blastes circulants	8 %
Plaquettes (10 ⁹ /L) :	
- valeur médiane	51
- valeur moyenne	85
Hémoglobine (g/L) :	
- valeur médiane	73
- valeur moyenne	76

Données de la base du protocole FRALLE 93 (données non publiées ; courtoisie du Dr Marie-Françoise Auclerc)

Tableau 1 : Présentation au diagnostique chez 1395 enfants atteints de Leucémie aigue (Données du FRALLE 93)

5. Traitement

Paradoxalement, les progrès considérables obtenus dans la survie des malades l'ont été avec des anticancéreux classiques. Nous avons appris à utiliser, à combiner au mieux ces traitements, à définir précisément pour chaque sous-type de leucémie le meilleur rapport dose/intensité, la meilleure alternance entre séquences intensives ou plus calmes, et à mieux maîtriser les effets secondaires. Ces progrès sont donc surtout dus à la recherche clinique, à l'élaboration des traitements à l'échelle nationale et internationale pour pallier le petit nombre de malades, et au concours des familles (4). L'allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) a contribué à améliorer les résultats chez les enfants atteints de leucémie aiguë (cf. Figure 2) (5-9). Cependant, l'échec de première allogreffe est associé à un mauvais pronostic (10-11). Les armes thérapeutiques pour ces enfants restent malheureusement limitées. L'arrivée attendue de nouveaux traitements ciblés devrait encore améliorer les bons résultats déjà obtenus (10-12) (cf. Figure 3 et 4).

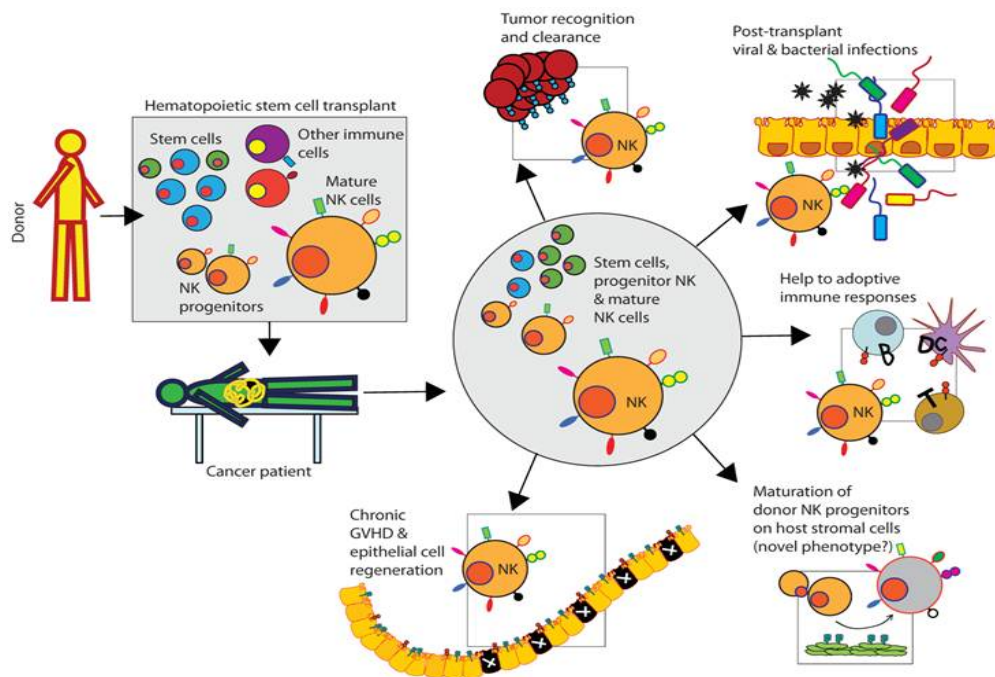


Figure 2 : Allogreffe de CSH : Toute une Histoire !

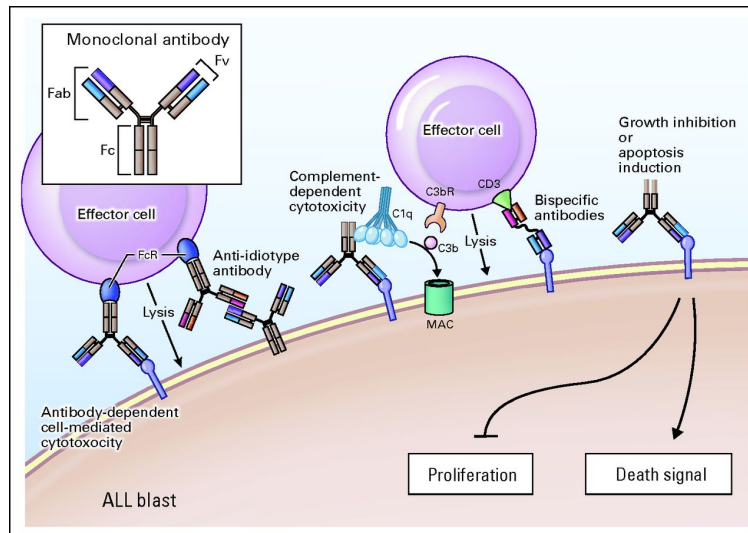


Figure 3 : LAL : mécanismes d'action des Anticorps Monoclonaux.
Hagop Kantarjian et al. JCO 2012;30:3876-3883

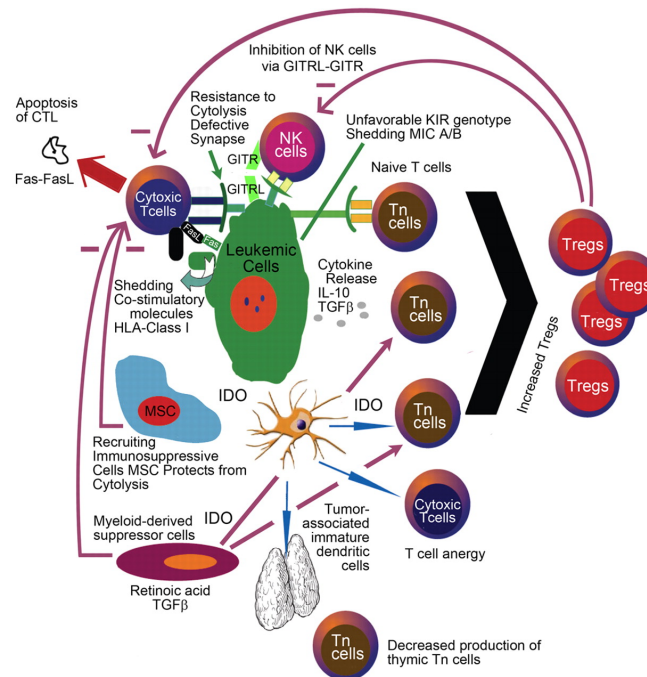


Figure 4 : Voies régulatrices dans les LA : immunomodulation en avant !

6. Rationnel

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques a contribué à améliorer les résultats chez les enfants atteints de leucémie aiguë (LA). Cependant, l'échec de première allogreffe est associé à un mauvais pronostic. Les armes thérapeutiques pour ces enfants restent malheureusement limitées. Les options de traitement comprennent une nouvelle chimiothérapie, la réinjection de lymphocytes du donneur (DLI), une deuxième allogreffe de CSH, ou des soins palliatifs. Cependant, la conduite à tenir chez les enfants atteints de LA en rechute post allogreffe reste mal définie. Jusqu'à présent, aucune étude n'a étudié la stratégie thérapeutique optimale. Il est bien sûr à noter que ceci peut varier en fonction du délai allogreffe-rechute, ainsi que des centres et des besoins spécifiques de l'enfant.

Nous avons cherché à comparer la survie en fonction des différents bras de traitement, en cas de rechute ou de progression post allogreffe de CSH chez les enfants atteints de leucémie aiguë sur une période récente de dix ans. Les stratégies anciennes après rechute reposaient soit sur une stratégie «intensive» avec réinduction suivie d'une deuxième greffe allogénique, soit sur des soins de support. De nouvelles options de traitement, y compris la réinjection de lymphocytes du donneur sont apparues à la fin des années 90. Voilà pourquoi nous avons cherché à étudier si les approches immunologiques ciblées peuvent améliorer la survie avec un rapport Bénéfice/Risque plus intéressant qu'une deuxième allogreffe. A notre connaissance, il s'agit de la première étude comparant les stratégies thérapeutiques chez 334 enfants atteints de LA après échec de première allogreffe de CSH sur une période récente de dix ans. Chimiothérapie ? Thérapie ciblée ? Réinjection de lymphocytes du donneur ? Deuxième allogreffe ? Affaire à suivre...

Bibliographie :

1. Rubnitz JE. Childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2012; 159: 259-76.
2. Van der Velden VH, van der Sluijs-Geling A, Gibson BE, te Marvelde JG, Hoogeveen PG, Hop WC. Clinical significance of flow cytometric minimal residual disease detection in pediatric acute myeloid leukemia patients treated according to the DCOG AnLL97/MRC AML12 protocol. *Leukemia* 2010; 24: 1599-606.
3. Zugmaier G, Gökbuget N, Klinger M, Bargou RC, Topp MS. Long-term survival and T-cell kinetics in relapsed/refractory ALL patients who achieved MRD response after blinatumomab treatment. *Blood* 2015; 126 (24): 2578-84.
4. Mortimer J, Blinder MA, Schulman S, Schulman S, Appelbaum FR, Buckner CD. Relapse of acute leukemia after marrow transplantation: Natural history and results of subsequent therapy. *J Clin Oncol* 1989; 7: 50-57.
5. Michallet M, Tanguy ML, Socie G, Thiébaud A, Belhabri A, Milpied N. Second allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed acute and chronic leukaemias for patients who underwent a first allogeneic bone marrow transplantation: A survey of the Societe Francaise de Greffe de moelle (SFGM). *Br J Haematol* 2000; 108: 400-407.
6. Bosi A, Laszlo D, Labopin M, Reffeffers J, Michallet M, Gluckman E. Second allogeneic bone marrow transplantation in acute leukemia: Results of a survey by the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3675-3684.

7. Schmid C, Labopin M, Nagler A, Bornhäuser M, Finke J, Fassas A. EBMT Acute Leukemia Working Party Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party. *Clin Oncol* 2007; 25: 4938-45.

8. Meshinchi S, Leisenring WM, Carpenter PA, Woolfrey AE, Sievers EL, Radich JP. Survival after second hematopoietic stem cell transplantation for recurrent pediatric acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9(11): 706-13.

9. Bader P, Kreyenberg H, Henze GH, Eckert C, Reising M, Willasch A. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. *J ClinOncol* 2009; 27: 377–84.

10. Schlegel P, Lang P, Zugmaier G, Feuchtinger T, Handgretinger R. Pediatric post-transplant relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia shows durable remission by therapy with the T-cell engaging bispecific antibody blinatumomab. *Haematologica* 2014; 99 (7): 1212-9.

11. Zhang T, Cao L, Xie J, Chen H9, Zhang Y1. Efficiency of CD19 chimeric antigen receptor-modified T cells for treatment of B cell malignancies in phase I clinical trials: a meta-analysis. *Oncotarget* 2015; 6(32): 33961-71.

12. Van der Stegen SJ, Hamieh M, Sadelain M. The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14(7): 499-509.

Résumé :

Stratégie Thérapeutique après échec de première allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les enfants atteints de leucémie aigüe : une étude de la Société Francophone de Greffe de Moelle de de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)

Introduction

L'Allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) a changé le pronostic des enfants atteints de Leucémie aigüe. Cependant, la stratégie thérapeutique optimale après rechute post allogreffe reste mal définie. Nous avons donc analysé rétrospectivement les rechutes ou progressions survenues après première allogreffe de CSH. Nous avons cherché à comparer la survie en fonction des différentes stratégies thérapeutiques mises en oeuvre.

Patients et Méthodes

Entre Janvier 2000 et Décembre 2009, 1307 enfants ont reçu une première allogreffe de CSH pour une leucémie aigüe (LAL n=761, LAM n=501, biphénotypique n=45). 334 ont présenté une rechute ou une progression. Ils ont été traités dans l'un des 33 centres de la SFGM-TC. 288 cas étaient analysables. Le critère principal de jugement était la survie globale après le diagnostic de rechute ou progression.

Résultats

Au total, 288 patients ont été analysables (157 LAL, 123 LAM et 8 LA biphénotypiques) avec un âge médian de 8,16 ans lors de la première allogreffe. Le délai médian entre la première allogreffe et la rechute/progression était de 182 jours. Les donneurs étaient apparentés géno-identiques (36%), mismatch apparentés (4%), non apparentés phéno-identiques (18%), mismatch non apparentés (24%), non apparentés sans précision (16%) ou syngéniques (2%).

La source de CSH était de la moelle osseuse, des cellules souches périphériques (CSP) ou du sang placentaire dans 65%, 12%, 23% des cas respectivement. Le délai médian entre le diagnostic et la première allogreffe de CSH était de 245 jours. 91% des enfants ont reçu un conditionnement myéloablatif et 55% ont reçu une irradiation corporelle totale. Une GVH aiguë est survenue chez 161 patients (56%) (grade I n= 62, grade II à IV n= 99). Le délai médian entre la première allogreffe et la récurrence/progression était de 182 jours. Le suivi médian était de 1315 jours (58;4182).

Les enfants ont reçu 5 traitements différents : a) une chimiothérapie seule (n = 108), b) une chimiothérapie suivie par une deuxième allogreffe (n = 70), c) des soins palliatifs (n = 67), d) la combinaison de la chimiothérapie et réinjection de lymphocytes du donneur (DLI) (n = 30), e) la réinjection isolée de DLI (n = 13). La durée médiane de survie après une rechute était de 164 jours et différait en fonction du traitement : DLI + chimiothérapie = 385 jours (j), deuxième allogreffe = 391j, chimiothérapie seule= 174j, DLI seul = 140j, soins palliatifs = 43j. Une seconde allogreffe ou la combinaison chimiothérapie + DLI donne des résultats comparables (HR = 0,85, p = 0,53) contrairement à la chimiothérapie seule (HR 1,43 p = 0,04), aux soins palliatifs (HR = 4,24, p <0,0001) ou aux DLI seuls (HR = 1,94, p <0,04).

Le délai entre première greffe et rechute influe sur le pronostic, de même que l'âge, et la présence d'une GVHD lors de la première allogreffe. Il n'y a pas d'impact sur la survie des variables suivantes: sexe, TBI, source de CSH lors de la première greffe.

Discussion :

Le choix thérapeutique suite à une rechute post-allogreffe est difficile et dépend de nombreux éléments, ainsi que de la volonté de l'enfant et sa famille.

Conclusion

Cependant, bien que rétrospective, cette étude montre l'impact positif de l'immunothérapie: la survie la plus prolongée est assurée par une deuxième allogreffe ou par une combinaison associant chimiothérapie et DLI.

Etude réalisée :

Outcome after failure of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Acute leukemia: a study by the Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)

Authors : Clémence Roux^{1,2}, Karim Tifratene³, Gerard Socie⁴, Claire Galambrun⁵, Yves Bertrand⁶, Fanny Rialland⁷, Charlotte Jubert⁸, Cecile Pochon⁹, Catherine Paillard¹⁰, Anne Sirvent¹¹, Brigitte Nelken¹², Jean Pierre Vannier¹³, Claire Freycon¹⁴, Yves Beguin¹⁵, Nicole Raus¹⁶, Ibrahim Yakoub-Agha¹⁷, Mohamad Mohty¹⁸, Jean- Hugues Dalle¹⁹, Gerard Michel⁵, Christian Pradier³, Regis Peffault de Latour⁴, and Pierre-Simon Rohrllich^{20,2}

¹*Service d'Hématologie Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Hôpital de l'Archet, Clinique, 06202, Nice, Cedex 03 France ;*

²*Université de Nice-Sophia Antipolis, parc Valrose, Nice, France ;*

³*Department of public health, CHU de Nice, Nice, France;*

⁴*Hematology / Transplantation, Saint Louis Hospital, Paris, France;*

⁵*Pediatric Hematology Department, Hopital de La Timone, Marseille, France;*

⁶*Institute of Hematology and Oncology Paediatrics, Hospices Civils de Lyon, France;*

⁷*Pediatric Hematology, CHU de Nantes, France;*

⁸*Pediatric Onco-hematology, Hôpital des Enfants, Bordeaux, France;*

⁹*Onco-Hematology, CHU Nancy-Brabois, Vandoeuvre les Nancy, France;*

¹⁰*Pediatric Onco-hematology, CHU de Strasbourg, France;*

¹¹*Pediatric Onco-hematology, CHU de Montpellier, France;*

¹²*Department of Pediatric Hematology-Oncology, Jeanne de Flandre Hospital, CHRU, Lille, France;*

¹³ *Pediatric Onco-hematology CHU de Rouen, France ;*

¹⁴ *Pediatric Onco-hematology, CHU de Grenoble, France;*

¹⁵ *Haematology, CHU of Liège and University of Liège, Liège, Belgium;*

¹⁶ *Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Lyon, France;*

¹⁷ *Hematology, CHRU de Lille, France;*

¹⁸ *Hematology Dept, Saint-Antoine Hospital, Paris, France;*

¹⁹ *Pediatric Hematology, Hopital Robert Debré, Paris, France;*

²⁰ *Pediatric Hematology-Oncology, Hôpital l'Archet, CHU de Nice, France;*

Corresponding author :

Rohrlich Pierre-Simon, MD, PhD

Service d'Hématologie Clinique et Service d'Onco-Hématologie Pédiatrique

Hôpital l'Archet, 151 Route St Antoine de Ginestière 06202 Nice Cedex 3

Phone : +33 (0)4 92 03 58 41 Fax : +33 (0)4 92 03 58 95 Email : rohrlich.ps@chu-nice.fr

Running title: Post transplant relapse of childhood acute leukemia

AL: Acute Leukemia

ALL: Acute Lymphoblastic Leukemia

AML: Acute Myeloid Leukemia

BM: Bone Marrow

CB: Cord Blood

CI: Confidence Interval

CR: Complete Remission

DLI: Donor Lymphocyte Infusion

GVHD: Graft-Versus-Host Disease

HR: Hazard Ratio

HSC: Hematopoietic Stem Cell

HSCT: Hematopoietic Stem Cell Transplantation

MRD: Minimal Residual Disease

PB: Peripheral Blood

OS: Overall Survival

SFGM-TC: Société Francophone de Greffe de Moelle Osseuse et de Thérapie Cellulaire

TBI: Total Body Irradiation

What's already known about this topic?

Hematopoietic stem cell transplantation has contributed to improve outcome for pediatric patients with acute leukemia. However, post-transplantation relapse is still associated with a dismal prognosis. Median overall survival and its optimal treatment remain unclear. So far, no standard approach to this difficult clinical problem has been established.

What does this study add?

We aimed to compare survival according to different treatment strategies, in case of relapse or progression post-allogeneic SCT in children with acute leukemia in a recent ten-year period. We analyzed all consecutive children who received a first allogeneic HSCT. 33 centers of the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies (SFGM-TC) participated to this study. A second HSCT or a combination of chemotherapy and donor lymphocytes infusion yielded similar outcome (HR=0.85, $p=0.53$) unlike chemotherapy alone (HR 1.43 $p=0.04$), palliative care (HR=4.24, $p<0.0001$) or isolated DLI (HR=1.94 $p<0.04$). Despite evident limitations in this retrospective setting, strategies including immuno-intervention appear superior to other approaches.

Abstract:

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (SCT) contributes to improve outcome in childhood acute leukemia (AL). However, therapeutic options are poorly defined in case of post-transplantation relapse. We aimed to compare treatment strategies in 334 consecutive children with acute leukemia relapse or progression after SCT in a recent ten-year period. Data could be analyzed in 288 patients (157 ALL, 123 AML and 8 biphenotypic AL) with a median age of 8.16 years at transplantation. The median delay from first SCT to relapse or progression was 182 days. The treatment consisted in chemotherapy alone (n=108), chemotherapy followed by second SCT (n=70), supportive/palliative care (n=67), combination of chemotherapy and DLI (n=30), or isolated reinfusion of donor lymphocytes (DLI) (n=13). The median OS duration after relapse was 164 days and differed according to therapy: DLI after chemotherapy = 385 days (d), second allograft = 391d, chemotherapy = 174d, DLI alone = 140d, palliative care = 43d. A second SCT or a combination of chemotherapy and donor lymphocytes infusion yielded similar outcome (HR=0.85, p=0.53) unlike chemotherapy alone (HR 1.43 p=0.04), palliative care (HR=4.24, p<0.0001) or isolated DLI (HR=1.94, p<0.04). Despite evident limitations in this retrospective setting, strategies including immuno-intervention appear superior to other approaches.

Keywords: Hematopoietic stem cell transplantation, pediatric leukemia, relapse, prognosis

Introduction

Hematopoietic stem cell transplantation (SCT) has contributed to improve outcome for pediatric patients with acute leukemia (AL). However, post-transplantation relapse is still associated with a dismal prognosis (median overall of survival at years and its optimal treatment remains unclear. Therapeutic treatments for patients who relapse after first SCT are limited. Treatment options include supportive care, chemotherapy [1-2], second SCT using the same or an alternative donor [3-8], and more recently donor lymphocytes infusion [9-13]. So far, no standard approach to this difficult clinical problem has been established. Therapeutic strategies may vary according to the delay between transplant and relapse, as well as centers and child's specific requirements.

We aimed to compare survival according to different treatment strategies, in case of relapse or progression post-allogeneic SCT in children with acute leukemia in a recent ten-year period.

Material and Methods :

Data collection

We analyzed all consecutive children (<18 years, who received a first allogeneic SCT for acute lymphoblastic leukemia (ALL) or acute myeloid leukemia (AML) from January 2000 to December 2009 and experienced a relapse or progression thereafter. Clinical data were prospectively collected using ProMISe (Project Manager Internet Server), an internet-based data registry system shared by the 33 centers of the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies (SFGM-TC) who participated to this study.

The study was designed by the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies (SFGM-TC). The study was approved by the ethics committee at each participating institution and was conducted in accordance with the consent of patients.

The primary endpoint was overall survival (OS) after diagnosis of relapse or progression post first SCT whatever the treatment post relapse was. Failure was defined as hematological relapse (defined by recurrence of blasts in peripheral blood, or infiltration of bone marrow by more than 5% blasts) or progression of the initial leukemia. Secondary tumors were excluded. Secondary endpoints included OS after a) second SCT, b) chemotherapy alone, c) donor lymphocytes infusion (DLI) d) chemotherapy followed by DLI or e) supportive and palliative care. We also assessed prognostic risk factors for survival after failure post-SCT.

Eligibility Criteria

Inclusion was based on the following criteria: age <18 years at first allogeneic transplant, diagnosis of acute leukemia (lymphoid acute leukemia or myeloid acute leukemia), relapse or progression after first SCT, available follow-up data, first allogeneic SCT for ALL or AML from January 2000 to December 2009.

Statistical analysis

Descriptive analyses were created for all study variables using means, standard deviations, medians, ranges, and percentages where appropriate. Quantitative variable were categorized if needed using median, terciles or quartiles. Kaplan Meier analysis was performed to report survival times and associations between progression and variables were tested with log-rank test [14]. Overall survival was defined as the time from the date of relapse after first transplantation or non-remission assessment date until the date of death.

We used a Cox proportional-hazards regression model to examine simultaneously the effects of multiple covariates on survival. We first performed univariate Cox analyses and covariates that achieved a significance level of $p \leq 0.2$ were taken to the multivariate model. Tests for interaction between pairs of variables in the final models were also performed. The effect of each variable in these models was assessed with the use of the Wald test and described by the hazard ratio (HR), with 95% confidence interval. Subjects with missing additional therapy after first relapse were excluded from the Cox models. The final models were developed by introducing all variables of interest in a stepwise backward multivariate analysis. We checked the adequacy of all models using graphical techniques. As the proportion of missing data for therapy variable was 13.8%, secondary analysis was performed using multiple imputation. Missing therapy data were imputed randomly 10 times from scores of similar patients with complete data, and the method of multiple imputation [15] was applied to the 10 full data sets so created. The outcome (overall survival) was included among the predictors of these missing data. Statistical analyses were performed with PASW software version 18.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Results

Between January 2000 and December 2009, 1307 children received a first SCT for acute leukemia. (ALL n=761, AML n=501, biphenotypic AL n=45). Of whom, 334 children (25.5%) relapsed or progressed thereafter. In 46 of them, the post failure data were not available and 288 patients were thus included in the analysis. The median overall survival of the 46 excluded children was 2,6 months versus 5,3 months for the 288 analyzed patients. We didn't observe any significant difference in the median time from transplantation to relapse or progression between included and excluded population (182 days and 180 days respectively).

Analyzed patients had a better median follow-up (160 days and 80 days for excluded children). ALL was the most frequent type of leukemia (n=157) (B-cell phenotype, n=127; T-cell phenotype, n=30), followed by AML (n=123) and biphenotypic AL (n=8)(table 1). At transplantation, 236 (82%) patients were in complete remission (CR) (CR1, n=122, CR2 n=98, CR3 n=16) while 52 (18%) had a cytologically detectable disease. Donors were matched related siblings (n=103, 36%), mismatched unrelated (n=70, 24%), matched unrelated (n=51, 18%), unrelated without precision (n=46, 16%), mismatched related (n=11, 4%) or syngeneic (n=5, 2%). Stem cell source was bone marrow (n=184, 65%), umbilical cord blood (n=67, 23%) or peripheral stem cells (n=34, 12%) (table 1). Median time from diagnosis to first SCT was 245 days. Ninety one percent (n=263) of the children received a myeloablative regimen and 9% (n=25) received reduced intensity conditioning regimen. Total body irradiation (TBI) was performed in 159 children (55%) (table 2). Acute GVHD after first SCT occurred in 161 patients (56%) (grade I n= 62 (38%) grade II to IV n= 99 (62%)). The median time from first SCT to relapse/progression was 182 days. The treatments for relapse after first SCT consisted in chemotherapy alone (n=108, 37%), chemotherapy followed by second SCT (n=70, 24%), best supportive care (n=67 23%), combination of chemotherapy and DLI (n=30 10%), or isolated donor lymphocytes infusion (DLI) (n=13, 6%) (table 2). Analysis of the type of reinduction chemotherapy was hampered by the too large number of different regimens.

At the time of analysis, 12% of children were alive with a median follow up of 1315 days (ranges 58-4182). The median OS duration after relapse was 164 days among the 288 patients (figure 1). ALL was associated with a better outcome as compared to AML(p=0.006) (figure 2).

Prognostic factors

The following variables impacted the outcome: Age at first transplant between 5-9 (HR=0.64, $p<0.002$), and GVHD occurrence after the first transplant (HR=0.60 $p<0.002$) were associated with a better outcome. Relapse rather than progression was also associated with a better prognosis with a hazard ratio of 0.42 ($p<0.0001$) (table 3). There was no impact on outcome from the following variables: gender, conditioning with TBI, stem cell source (table 3).

After univariate analysis, a Cox model multivariate analysis on 288 patients showed the impact of the following factors on survival : Complete remission before relapse (HR=0.60, $p<0.004$). The time interval from transplantation to relapse was also associated with prognosis: when comparing to relapses occurring within the first 90 days, days 90-182, days 183-364, and ≥ 365 days yielded hazard ratios of respectively 0.62, 0.45 and 0.29 ($p \leq 0.0001$).

The median time from first SCT to relapse/progression was 182 days. Relapse before 182 days was associated with a statistically significantly lower outcome ($p \leq 0.003$) than late relapse. (table 4).

We then analyzed the impact of the therapeutic strategy on the survival of post-transplant relapsed patients: When comparing the arm “combination of chemotherapy followed by a second allogenic stem cell transplantation”, the arm “combination of chemotherapy and donor lymphocyte infusion” had a similar outcome (HR=0.85, $p=0.53$). Treatment with chemotherapy alone (HR 1.43 $p=0.04$), palliative care (HR=4.24, $p<0.0001$) or DLI alone (HR=1.94, $p<0.04$) were associated with a lower outcome (table 4, figure 3). When omitting the missing values, the statistical analysis yielded comparable results, except for the fact that the difference between second stem cell transplantation and chemotherapy alone, became non significant.

We analyzed if there was any interaction between late relapse and second HSCT/ DLI by including treatment strategy as a time dependent covariate and found no significant relation between the delay of post transplant relapse and the type of treatment received ($p=0,90$).

Discussion

Ancient strategies for post-relapse therapy were mainly relying either on a “heavy” approach consisting of reinduction therapy followed by allogeneic second transplant in remission, or on a light care including outpatient leukemia chemotherapy or in several cases only support therapies. New treatment options including donor lymphocyte infusion emerged in the late nineties (11). This is why we aimed at investigating whether immunotherapeutic approaches can yield a prolonged survival without the cost and treatment burden of a second allogeneic transplant.

In this study, at the time of analysis 40 patients (12%) were alive with a median follow up of 1315 days (range 58; 4182). AL relapse after first allogeneic SCT still has a very poor prognosis since half of the children didn’t survive more than 150 days following their relapse or progression. Early relapse was associated with a statistically significantly lower outcome ($p \leq .003$) than late relapse. When examining the patient’s related factors influencing outcome, this delay is the most important point to consider. A previous publication studied the outcome of 25 patients below 18 years with recurrent AML after an initial SCT conditioned with a busulfan (BU) and cyclophosphamide preparative regimen. [16]. The Kaplan-Meier estimates of survival at 100 days, 1 year, and 10 years were 88%, 56%, and 48%, respectively. In addition, patients who received their second SCT < 6 months after the first transplantation were at increased risk of relapse ($p < .03$).

We have then questioned whether the type of therapeutic approach might impact on the survival.

Despite evident limitations due to the retrospective setting of our analysis, best treatment consisted in second transplantation or the combination of chemotherapy plus DLI, both yielded similar long-term results. These results must be taken with caution since the chemotherapy + DLI group is composed by only 30 patients. In a recent report of the Berlin/Frankfurt/Muenster (BFM) Study Group, 93 children with relapsed ALL non-responsive to chemotherapy according to ALL relapse protocols (03/1990–2006/1999) [17] were investigated. They were retrospectively assigned to three therapeutic groups. The median survival after curative (intensive polychemotherapies, SCT), palliative chemotherapy or supportive care were 121, 89 and 42 days, respectively ($p < 0.001$). Time-point of relapse and treatment strategy after failure were independent predictors of survival duration.

We are aware that the therapeutic strategy is not independent from the time point of relapse after SCT. The earlier the relapse, the less the doctors and families are prone to aggressive treatments. This is highlighted in our study by the imbalance between the therapeutic groups according to the elapsed time between first SCT and failure. Median time was shorter in Chemotherapy + DLI arm (211 days) than in second transplant arm (308 days). Thus, the primary strategy for AL relapse could be, first to propose a combination of chemotherapy and DLI. The second allogeneic transplantation could then be considered only for those patients not responding completely to chemo+DLI, as assessed by MRD response. Time to relapse was included in the multivariate analysis and appeared as an independent prognostic factor (table 4).

Specific genetic predictors and MRD strongly correlate with the treatment outcome [18-21] and may guide risk-stratified therapeutic decisions.

The development of highly sensitive MRD techniques standardized for all patients, genetic profiling and identification of other predicting factors are required for better-individualized treatments.

Emerging therapies like bi-specific antibodies [22,23] and CAR T cells [24,25] will profoundly modify the landscape of resistant ALL's but these targeted therapies are still lacking for childhood AML.

Our results favor the use of immune based strategies when possible in this particular situation of relapse post-SCT, which should be evaluated in prospective trials comparing a second transplant to a DLI in patient having reached a remission status after salvage chemotherapy. Given the low amount of eligible patients, this investigation deserves an international collaborative approach in the field of AML/ALL failure after first SCT in children.

References

1. Frassoni F, Barrett AJ, Granena A, Ernst P, Garthon G, Kolb HJ. Relapse after allogeneic bone marrow transplantation for acute leukaemia: A survey by the E.B.M.T. of 117 cases. *Br J Haematol* 1988; 70: 317-320.
2. Mortimer J, Blinder MA, Schulman S, Schulman S, Appelbaum FR, Buckner CD. Relapse of acute leukemia after marrow transplantation: Natural history and results of subsequent therapy. *J Clin Oncol* 1989; 7: 50-57.
3. Radich JP, Sanders JE, Buckner CD, Martin PJ, Petersen FB, Bensinger W. Second allogeneic marrow transplantation for patients with recurrent leukemia after initial transplant with total body irradiation containing regimens. *J Clin Oncol* 1993; 11: 304-313.
4. Barrett AJ, Locatelli F, Treleaven JG, Gratwohl A, Szydło R, Zwaan FE. Second transplants for leukaemic relapse after bone marrow transplantation: High early mortality but favourable effect of chronic GVHD on continued remission: A report by the EBMT Leukaemia Working Party. *Br J Haematol* 1991; 79: 567- 574.
5. Michallet M, Tanguy ML, Socie G, Thiébaud A, Belhabri A, Milpied N. Second allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed acute and chronic leukaemias for patients who underwent a first allogeneic bone marrow transplantation: A survey of the Societe Francaise de Greffe de moelle (SFGM). *Br J Haematol* 2000; 108: 400-407.
6. Eapen M, Giral SA, Horowitz MM, Klein JP, Wagner JE, Zhang MJ. Second transplant for acute and chronic leukemia relapsing after first HLA-identical sibling transplant. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 721-727.

7. Bosi A, Laszlo D, Labopin M, Reffeirs J, Michallet M, Gluckman E. Second allogeneic bone marrow transplantation in acute leukemia: Results of a survey by the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3675-3684.
8. Hosing C, Saliba RM, Shahjahan M, Estey EH, Couriel D, Giralt S. Disease burden may identify patients more likely to benefit from second allogeneic hematopoietic stemcell transplantation to treat relapsed acute myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 157-162.
9. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients: European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party Chronic Leukemia. *Blood* 1995; 86: 2041-2050.
10. Porter DL, Roth MS, Lee SJ, McGarigle C, Ferrara JL, Antin JH. Adoptive immunotherapy with donor mononuclear cell infusions to treat relapse of acute leukemia or myelodysplasia after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 975-980.
11. Collins RH Jr, Shpilberg O, Drobyski WR, Porter DL, Giralt S, Champlin R. Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1997; 15:433-444.
12. Levine JE, Braun T, Penza SL, Beatty P, Cornetta K, Martino R. Prospective trial of chemotherapy and donor leukocyte infusions for relapse of advanced myeloid malignancies after allogeneic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2002; 20: 405-412.

13. Schmid C, Labopin M, Nagler A, Bornhäuser M, Finke J, Fassas A. EBMT Acute Leukemia Working Party Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party. *Clin Oncol* 2007; 25: 4938-45.

14. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457–81.

15. Rubin D. Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys. Wiley: New York, 1987.

16. Meshinchi S, Leisenring WM, Carpenter PA, Woolfrey AE, Sievers EL, Radich JP. Survival after second hematopoietic stem cell transplantation for recurrent pediatric acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9(11): 706-13.

17. Von Stackelberg A, Völzke E, Köhl JS, Seeger K, Schrauder A, Escherich G. ALL-REZ BFM Study Group Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: a retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. *Eur J Cancer* 2011; 47(1): 90-7.

18. Bader P, Kreyenberg H, Henze GH, Eckert C, Reising M, Willasch A. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. *J ClinOncol* 2009; 27: 377–84.

19. Van der Velden VH, van der Sluijs-Geling A, Gibson BE, te Marvelde JG, Hoogeveen PG, Hop WC. Clinical significance of flow cytometric minimal residual disease detection in pediatric acute myeloid leukemia patients treated according to the DCOG AnLL97/MRC

20. Reaman GH, Smith FO. Childhood leukemia. Springer: Berlin, Heidelberg, 2011.
21. Rubnitz JE, Inaba H. Childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2012; 159: 259-76.
22. Zugmaier G, Gökbuget N, Klinger M, Bargou RC, Topp MS. Long-term survival and T-cell kinetics in relapsed/refractory ALL patients who achieved MRD response after blinatumomab treatment. *Blood* 2015; 126 (24): 2578-84.
23. Schlegel P, Lang P, Zugmaier G, Feuchtinger T, Handgretinger R. Pediatric post-transplant relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia shows durable remission by therapy with the T-cell engaging bispecific antibody blinatumomab. *Haematologica* 2014; 99 (7): 1212-9.
24. Zhang T, Cao L, Xie J, Chen H9, Zhang Y1. Efficiency of CD19 chimeric antigen receptor-modified T cells for treatment of B cell malignancies in phase I clinical trials: a meta-analysis. *Oncotarget* 2015; 6(32): 33961-71.
25. Van der Stegen SJ, Hamieh M, Sadelain M. The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14(7): 499-509.

Disclosure of Conflict of interest : Authors declare no conflict of interest.

Tables and figures

Characteristics		Number of patient and percentage
Gender of the patient	Male	174 (60.4%)
	Female	114 (39.6%)
Leukemia type	AML	123 (43.9%)
	B ALL	127 (43.9%)
	T ALL	30 (10.5%)
	Biphenotypic	8 (2.8%)
Myeloablative Regimen	Yes	263 (91.3%)
	No	25 (8.7%)
Delay First transplant-relapse (days)	0 - 91	77 (26.7%)
	92 - 182	67 (23.3%)
	183 - 364	71 (24.7%)
	>= 355	73 (25.3%)

Table 1: Characteristics of the 288 patients included in the retrospective study.

Additional treatment (includes cell therapy)		Median survival		
		Estimation	CI (95 %)	
			Inferior range	Superior range
Chemotherapy	108	174	118.629	229.371
Second SCT	70	391	264.269	517.731
Palliative care	67	43	32.697	53.303
Chemotherapy and DLI	30	385	293.749	476.251
DLI	13	140	9.650	270.350
Global	288	164	127.770	200.230

Table 2 : Treatments after failure of first stem cell transplantation.

Characteristics	HR	CI95%		p
Age (years)				0.016
0-4	1			
5-9	0.64	0.46	0.90	0.01
10-14	0.94	0.68	1.30	0.72
>14	1.08	0.79	1.48	0.61
Gender				
Female	1.24	0.98	1.57	0.07
TBI				
Yes	0.86	0.68	1.09	0.21
Stem cell source				0.21
BM	1			
PB	1.39	0.96	2.02	0.08
CB	1.07	0.81	1.40	0.64
Leukemia type				0.04
AML	1			
B ALL	0.72	0.56	0.93	0.01
T ALL	0.81	0.54	1.21	0.30
Biphenotypic	0.48	0.19	1.18	0.11
GVHD				
Yes	0.60	0.43	0.83	0.002
Complete response				
Yes	0.42	0.31	0.56	<10⁻⁵
Myeloablative regimen				
Yes	0.62	0.42	0.93	0.02

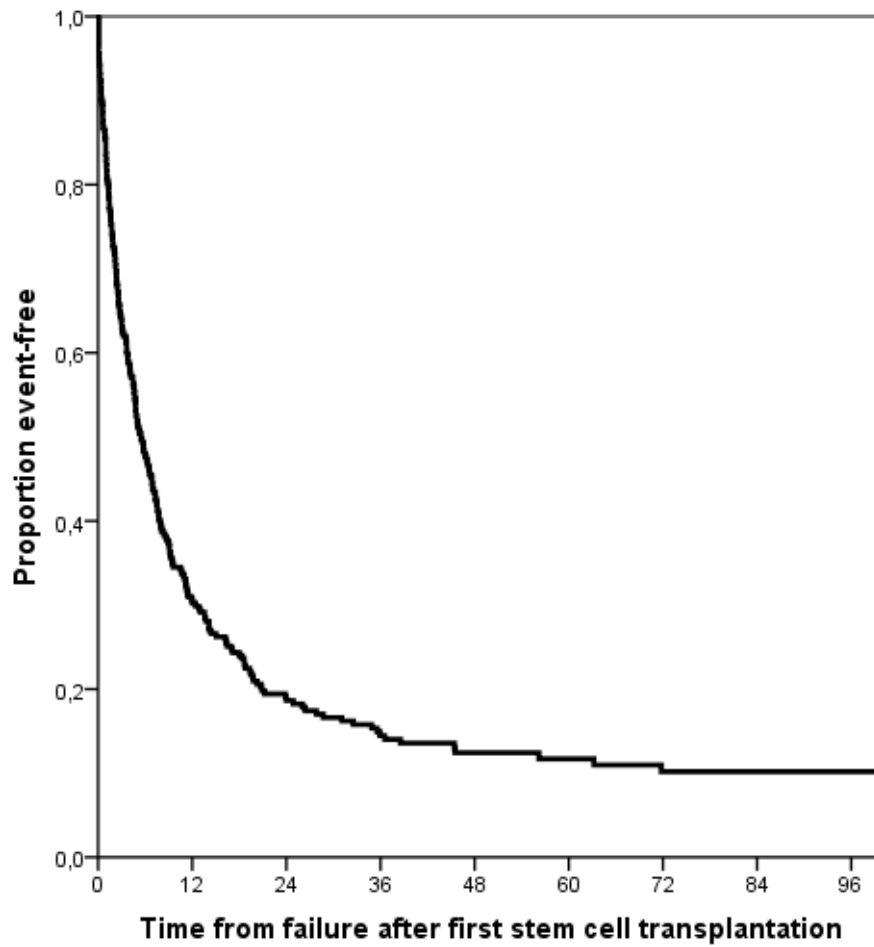
Table 3 : Cox model univariate analysis.

Characteristics	HR	IC95%		p
Post transplant Complete remission				
No	1			
Yes	0.60	0.43	0.85	0.004
Treatment				<10⁻⁵
Second transplant	1			
Chemotherapy and DLI	0.85	0.52	1.40	0.53
Palliative care	4.24	2.84	6.34	<10⁻⁵
Chemotherapy alone	1.43	1.01	2.03	0.04
DLI alone	1.94	1.03	3.64	0.04
Time from transplant to failure (days)				<10⁻⁵
0 - 91	1			<10⁻⁵
92 - 182	0.62	0.43	0.89	0.009
183 - 364	0.46	0.31	0.67	<10⁻⁵
≥ 365	0,30	0.20	0.44	<10⁻⁵

Table 4: Cox model multivariate analysis including therapy strategy and time from transplant to failure.

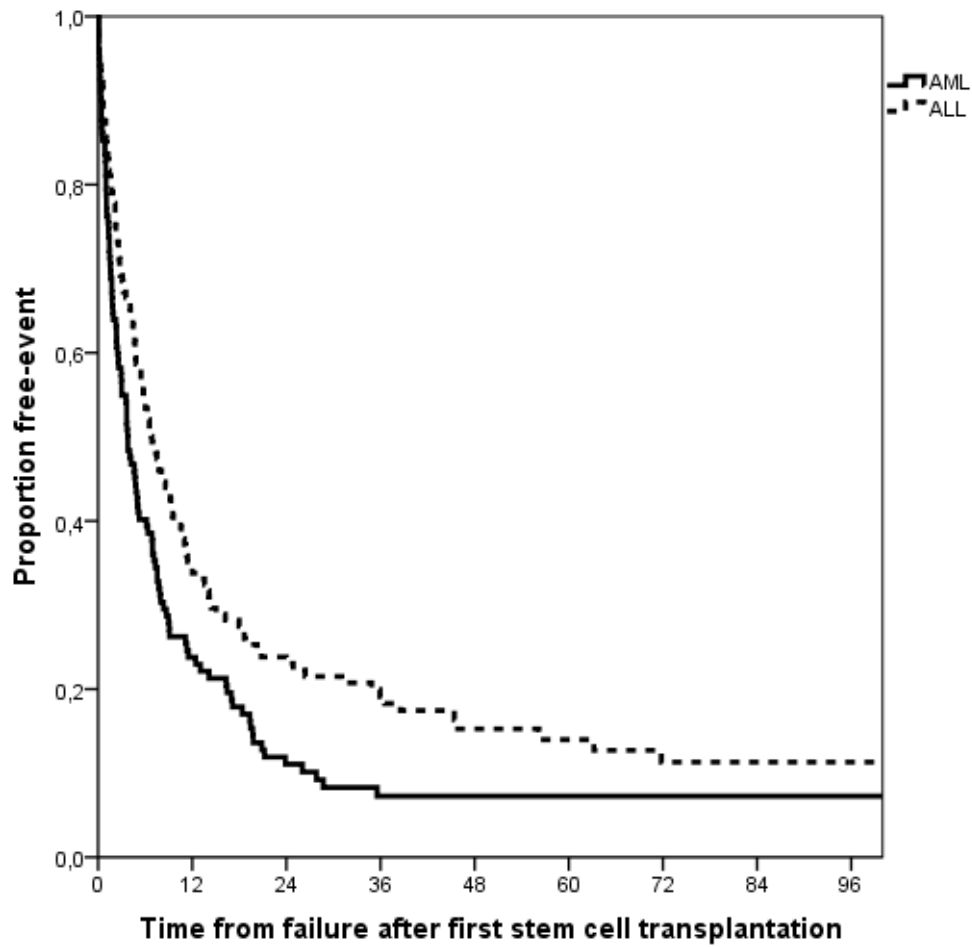
Treatment strategy	N	Median	Mean	standard-deviation
Chemotherapy	108	186.50	301.52	294.562
Palliative care	67	98.00	147.94	177.836
Second SCT	70	308.50	388.43	341.760
Chemotherapy and DLI	30	211.00	190.62	100.862
DLI	13	236.50	325.33	344.045

Table 5: Imbalance between the therapeutic groups according to the delay between first SCT and failure.



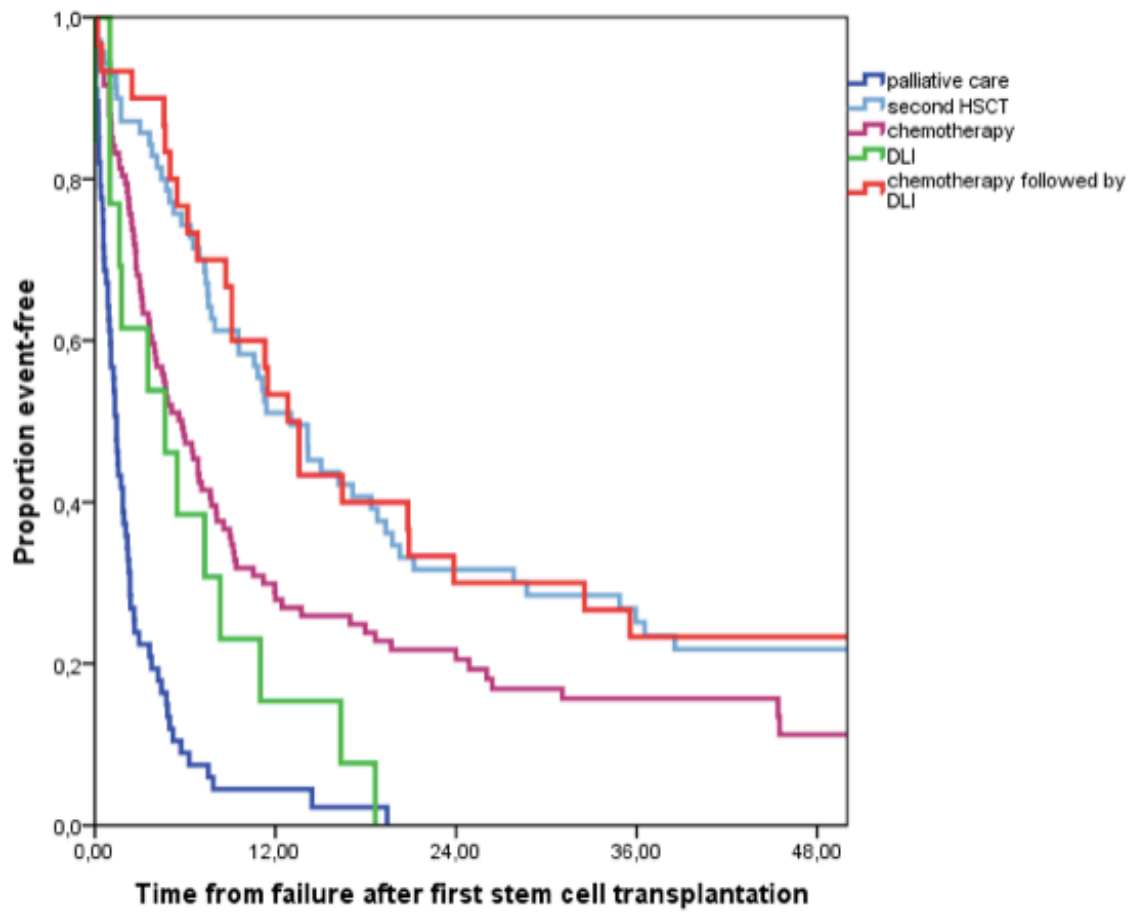
Month	0	12	24	36	48	60	72	84	96
Number at risk	288	85	48	33	21	16	12	6	5

Figure 1: Overall survival after failure of first stem cell transplantation (all treatments considered).



Month		0	12	24	36	48	60	72	84	96
Number At risk	AML	123	29	13	7	6	6	4	1	1
	ALL	157	57	31	23	14	11	7	4	3

Figure 2: Overall survival for leukemia subtype. There is a statistically significant difference between acute myeloid leukemia and acute lymphoid leukemia ($p < 0.006$).



Month		0	12	24	36	48
Number at risk	Chemotherapy followed by DLI	30	16	9	7	5
	DLI	13	2	0	0	0
	Chemotherapy	108	29	18	11	5
	Second HSCT	70	35	21	15	11
	Palliative care	67	3	0	0	0

Figure 3: Overall survival according to therapy.

Selection		Overall survival (months)	Median follow-up	Age	Relapse delay
excluded	Medium	11.37	341.21	10.63	288.22
	N	46	46	46	46
	Ecart-type	26.57	797.24	5.17	295.70
	Median	2.66	80.00	11.58	180.00
included	Medium	14.00	420.08	9.86	284.39
	N	288	288	288	288
	Ecart-type	22.37	671.27	5.69	296.24
	Median	5.35	160.50	9.68	182.50
Total	Medium	13.64	409.22	9.96	284.92
	N	334	334	334	334
	Ecart-type	22.97	689.19	5.61	295.72
	Median	4.83	145.00	9.80	182.00

Supplementary data 1: Survival characteristics between analyzed and excluded children.

Statistically significant difference in log rank test for overall survival ($p=0.021$) and follow up ($p=0.043$) in excluded ($n=46$) and included population ($n=288$). No significant difference for relapse delay between the two groups.



Le Serment d'Hippocrate



Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.